

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

Directeur de thèse: Dr. R. Martin-DuPan, privat-docent à la Faculté de médecine

FACULTÉ DE MÉDECINE

Prof. P. GAUTIER

«Cortisone et maladies infectieuses»

**(L'emploi de la Cortisone dans les états
infectieux aigus du nourrisson)**

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Maurice DAAR

Thèse N° 2387

Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1956

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

Directeur de thèse: Dr. R. Martin-DuPan, privat-docent à la Faculté de médecine

FACULTÉ DE MÉDECINE

Prof. P. GAUTIER

«Cortisone et maladies infectieuses»

(L'emploi de la Cortisone dans les états
infectieux aigus du nourrisson)

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Maurice DAAR

Thèse N° 2387



Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1956

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur P. Gautier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 22 juin 1956.

Le doyen :

Fernand CHATILLON

THÈSE N° 2387

Que Monsieur le Professeur Pierre Gautier veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Nous tenons à remercier vivement le Docteur Martin-Du-Pan, Privat Docent à la Faculté de Médecine de Genève qui tout au long de ce travail nous a guidé avec autorité et bienveillance.

A MA MÈRE

L'évolution d'une maladie infectieuse est déterminée, premièrement, par l'agent infectieux et ses toxines, deuxièmement, par les réactions de l'hôte. Les troubles dus à l'un ou l'autre de ces facteurs varient proportionnellement avec la maladie.

Dans les toxi-infections, du type tétanos, diphtérie, etc., la présence et la virulence des micro-organismes sont manifestes. L'organisme réagit principalement par la formation d'anticorps spécifiques qui neutralisent les toxines. La guérison survient par l'élimination ou, du moins, la neutralisation de ces toxines. La réponse de l'organisme dans ce cas est spécifique et son action porte ses fruits sans causer de lésions durables. A l'opposé, nous nous trouvons en présence d'affections telles que les maladies rhumatismales; alors que l'agent pathogène ne peut souvent même pas être mis en évidence, la réaction de l'organisme détermine entièrement le tableau clinique et tous les troubles observés lui sont imputables.

Entre ces deux extrêmes, avec peu ou beaucoup de réactions du terrain, il y a tous les intermédiaires qu'on trouve en pathologie infectieuse.

La réaction de l'organisme est utile dans la mesure où elle limite l'agression bactérienne, mais elle peut être plus dangereuse que l'agresseur, quand les réactions sont disproportionnées à la cause qui les fait naître (et apparemment inefficaces) comme dans les états allergiques. Beaucoup d'affections, quoique étant d'origine infectieuse, présentent une composante allergique qui domine la symptomatologie. Il en est ainsi des infections dites focales, à forme rhumatismale et de certaines maladies infectieuses, qui tout en conservant une symptomatologie infectieuse caractéristique, acquièrent au cours de leur évolution, un caractère hyperergique. On peut ranger dans ce groupe certaines formes d'endocardites subaiguës à hémoculture négative, certaines réticulo-endothélioses post-infectieuses, certaines fièvres cryptogénétiques de longue durée, dont l'origine peut être rattachée à des infections bactériennes locales ou générales, mais qui, avec le temps deviennent abactériennes et acquièrent des caractères dysergiques morbides (11)

Passant ensuite par les maladies du collagène, dont le facteur infectieux est mal déterminé (17), nous abordons les maladies telles que la tuberculose. Si le bacille de Koch est évidemment la cause de la maladie, les caractères pathologiques qui la distinguent sont essentiellement le fait des réactions de l'organisme sensibilisé, ce qui nous permet de définir la tuberculose et les maladies analogues (syphilis, lèpre, etc.) comme des maladies infectieuses allergisantes pour les différencier des toxi-infections (40).

Plus on s'éloigne des toxi-infections, plus les réactions de l'organisme tendent à dominer le tableau clinique et plus on s'efforcera de les combattre. La nécessité de devoir lutter contre une réaction inflammatoire allergique n'est mise en doute par personne. Car, si l'inflammation oppose une barrière à l'invasion microbienne, elle peut causer des lésions extrêmement préjudiciables à l'organisme. Il n'en est pas de même pour les infections, où l'inflammation était considérée comme une réaction de défense. Faut-il donc tolérer ou même favoriser l'inflammation - réaction de défense, ou bien faut-il la combattre ?

Tant qu'on ne disposait que de moyens relativement faibles pour lutter contre l'inflammation et les autres réactions de l'organisme, il n'existait pas de règles absolues à ce sujet. L'avènement de la cortisone place cette question au premier plan.

Dans ce qui va suivre, nous limiterons notre étude des traitements à la cortisone aux seuls états infectieux, à l'exclusion des cas où la cortisone s'emploie pour compenser une insuffisance hormonale. Nous ne nous étendrons pas non plus sur la différence qui existe entre l'ACTH et la cortisone. Si le premier ne peut agir que par l'intermédiaire du second, néanmoins les résultats thérapeutiques sont identiques en ce qui concerne le domaine qui nous occupe, sauf dans de rares cas où le rôle propre à chacune de ces hormones est évident.

En 1948, Hensch a démontré le puissant effet antiinflammatoire de la cortisone (28). Il a observé que la cortisone provoque une chute des lymphocytes et des plasmocytes, une réduction des dépôts de fibrine, une régression de la nécrose et de l'œdème de la membrane synoviale et une atténuation de tous les phénomènes inflammatoires en général.

Ces observations ont été confirmées par d'autres auteurs qui ont noté la suppression des réactions inflammatoires causées par l'introduction dans l'organisme d'agents chimiques, de protéines étrangères et de microbes. Ainsi, Rebuck et collaborateurs, Ebert et Barclay ont signalé la modification où la suppression de réactions inflammatoires par l'administration de cortisone (16, 45). Le mécanisme exact de ces effets antiinflammatoires n'est pas connu, mais il semble qu'ils doivent être attribués à l'action directe de l'hormone sur les tissus en question qui entraîne une diminution de la perméabilité vasculaire, de l'exsudation et de la diapédèse de leucocytes.

Ces propriétés de la cortisone en font le traitement de choix de certains états inflammatoires et des affections allergiques. Cependant, l'action de la cortisone sur l'état général a peu à peu étendu son champ d'application aux toxi-infections graves et ce, malgré que la cortisone ait longtemps été considérée comme formellement contre-indiquée dans ces cas.

On estimait, en effet, que la cortisone inhibait les réactions de défense, opinion que corroboraient certaines observations cliniques et surtout biologiques, tendant à prouver que la cortisone avait une action pro-infectieuse. Nous verrons comment ce point de vue s'est modifié dès qu'on a pu étudier les faits avec

suffisamment de recul.

Si l'introduction de la cortisone dans le traitement de certains états infectieux est relativement récente, le rôle de cette hormone dans l'infection était pressentie de longue date. De nombreux auteurs avaient souligné l'importance des surrénales dans la résistance à toutes sortes d'agressions sur l'organisme. Il était bien connu que les Addisoniens étaient très vulnérables aux infections, même d'importance secondaire, et que l'administration d'extraits surrénaliens aidait à combattre les agents infectieux chez ces patients.

On a constaté que le cortex surrénalien subit des modifications au cours des infections. Dans les atteintes aiguës, on voit souvent des signes morphologiques d'hyperfonctionnement du cortex. Dans les cas aigus très graves ou les cas chroniques de longue durée, on constate des processus régressifs. En 1935 déjà, Taddeu (cité dans 11) a interprété ces transformations régressives comme étant un défaut d'activité du cortex entraînant une diminution de la résistance à l'infection. On a réussi à augmenter la résistance des animaux de laboratoire à certains poisons, par les hormones corticales. Tonuti a démontré que l'accroissement de la protection par les hormones corticales est dû à la cortisone. Selye, dans sa théorie du syndrome d'adaptation, défend également l'idée que l'augmentation de la sécrétion du cortex surrénalien permet à l'organisme de surmonter de fortes agressions.

Dougherty et White ont montré que les extraits surrénaliens provoquent une chute des mononucléaires du sang et ils ont émis l'hypothèse que les hormones cortico-surrénaliennes produisent une lyse de ces cellules et, par conséquent, une libération de globulines à pouvoir immunisant spécifique (12)

Hoffmann a démontré l'action des hormones cortico-surrénaliennes sur le coeur : Le volume systolique diminue si l'on lèse le coeur d'animaux par des toxines ou des traumatismes mécaniques. Si l'on administre à de tels animaux un mélange de cortisone et de désoxycorticostérone en proportion de 10 à 1, le volume systolique du coeur lésé augmente considérablement durant plusieurs heures. Cet effet peut avoir une grande importance dans les états toxiques où la menace du collapsus présente un des dangers majeurs (26).

Liebegott (cité dans 26) a pu prouver morphologiquement une hypertrophie du cortex surrénalien chaque fois que le fonctionnement cardiaque était augmenté. Toutes ces constatations donnent l'impression que les hormones cortico-surrénaliennes ont une influence favorable sur l'organisme en cas d'infection. Cependant, de nombreuses expériences biologiques ont souligné le grave danger de l'administration de cortisone en cas d'infection.

Thomas, entre autres, a observé que le pouvoir infectieux de certains virus est grandement augmenté par l'administration de cortisone (56). La transplantation à l'animal de certaines tumeurs malignes humaines devient possible après administration de cortisone (60).

Chez des animaux traités à la cortisone, certaines toxines

bactériennes produisent une nécrose des vaisseaux et des reins, tandis que les animaux témoins restent indemnes (57). La cortisone peut réactiver des infections streptococciques latentes et produire ainsi des septicémies mortelles (10, 23). Les mêmes observations ont été faites chez des animaux inoculés avec du pneumocoque (2, 22), des brucella (1) et du B.K. (66).

Bing et collaborateurs ont observé un phénomène particulier, connu sous le nom de "rebound", au cours de l'infection expérimentale par le B.K. chez des animaux recevant en même temps de la cortisone. Dès la suppression du médicament, les lésions reprurent brusquement l'allure qu'elles présentaient avant l'institution du traitement, mais les accidents cliniques étaient plus graves et les lésions viscérales de généralisation survinrent dans un plus grand nombre de cas que chez les animaux témoins. Les mêmes phénomènes ont été constatés par de Gracianski et Grupper dans la syphilis (24).

Notons, entre parenthèses, que les mêmes auteurs ont constaté que ces phénomènes sont moins marqués, sinon absents chez l'homme et la corticothérapie systématique mérite d'être envisagée dans la syphilis.

Non seulement la cortisone rend possible la dissémination d'une infection, mais qui plus est, elle peut en masquer les signes cliniques. L'expérience suivante, faite par Thomas, illustre bien ce fait (55) : des lapins normaux résistent admirablement à l'injection locale de streptocoques vivants. Ils réagissent par une inflammation assez violente mais bien localisée, sans montrer des signes d'infection généralisée. Les contrôles du sang ne signalent jamais de bactériémie. Si les animaux sont traités par la cortisone trois jours avant l'infection la réponse est toute différente. Il n'y a aucun signe de réaction inflammatoire; d'autre part, un jour après l'injection locale de streptocoques, on ne peut plus reconnaître l'endroit où l'injection a été faite. Cependant, leur sang contient des dizaines de milliers de streptocoques par mmc., alors que les animaux ne montrent aucun signe apparent d'infection et se comportent tout à fait comme leurs congénères sains. Après trois ou quatre jours, cependant, les lapins meurent et l'examen histologique permet de constater un envahissement massif de tous les tissus.

Il faut noter dans cette expérience l'effet extraordinaire de la cortisone sur la réaction inflammatoire : au lieu de devenir oedémateuse, fortement hyperémiée, nécrotique et douloureuse, la peau reste presque intacte; cependant l'infection évolue à bas bruit et ses effets deviennent soudainement et dramatiquement apparents, et ce, sans signes avant-coureurs qui auraient permis de prendre des dispositions défensives quand le mal était encore réparable.

Des observations cliniques ont corroboré ces faits. Finland (18), a observé l'action de l'ACTH sur les pneumonies. Sous l'effet du traitement, il observe une défervescence rapide, une amélioration de l'état général avec reprise de l'appétit. Cependant, chez ces malades apparemment guéris, l'hémoculture est fortement positive. Freeman (21) a montré la disparition de certains signes cli-

niques de tuberculose pulmonaire sous l'action de la cortisone avec persistance des B.K. dans l'expectorat et aggravation clinique ultérieure.

On rapporte de nombreux cas où des infections sont apparues ou ont été réactivées par le traitement à la cortisone. Mach (37) rapporte deux cas dont l'évolution fut fatale. Une jeune femme présenta soudain des symptômes de méningite tuberculeuse après cinq jours de traitement à la cortisone (pour iritis avec hypopion, arthralgies et érythème polymorphe); elle meurt quatre jours plus tard malgré un traitement énergique.

Chez un malade atteint de sclérose en plaques et souffrant d'une escarre jusqu'alors bien tolérée, on observe un état infectieux grave. Après 10 jours de traitement à l'ACTH, le malade présente des signes d'infection impressionnants et meurt sans que les antibiotiques aient pu le sauver.

Dubois-Ferrière (13) rapporte un cas de lymphogranulomatose, traité avec succès durant 4 mois par la cortisone, dans lequel on constate à deux reprises l'apparition d'une septicémie à staphylocoques dorés.

On a vu des ulcères abdominaux perforer sans signes prémonitoires. A la laparotomie, on constate l'absence d'adhérences et de fibrine (58, 3).

On a observé de nombreux cas de psychose grave au cours d'un traitement à la cortisone ou à l'ACTH (59, 37).

Thomas a observé des troubles mentaux chez des enfants traités à la cortisone (55).

Ces observations et le concept théorique que la suppression de la réaction inflammatoire favorisait la propagation de l'infection, ont amené des cliniciens à considérer l'infection et même la menace d'infection comme une contre-indication absolue à l'emploi de la cortisone (18, 37, 56). Cette optique s'est modifiée au cours de ces dernières années sous l'influence de constatations expérimentales et cliniques.

Studer (54) a constaté que les différentes espèces d'animaux de laboratoire réagissent différemment à la cortisone. La prolifération du tissu de granulation, entre autres, est fortement inhibée chez la souris, le rat et le lapin, mais ne subit pratiquement pas de changement chez le chien et le cobaye. D'autres auteurs ont aussi observé des réactions nettement différentes suivant l'espèce animale. A la lumière de telles constatations, une certaine réserve s'impose quant à la transposition en clinique de l'expérimentation sur l'animal.

Thomas a observé les réactions de lapins traités à la cortisone auxquels il a injecté des endotoxines de méningocoques de *Sh. dysenteriae*, de *S. Marcescens* et *d.E. Coli* (55). Les lapins jeunes en pleine croissance résistent bien à ces endotoxines, tandis que les lapins adultes y sont très vulnérables. Une seule injection de 5 à 10 mg. de cortisone élimine les effets toxiques chez

les derniers. Il s'agit probablement d'une action similaire à celle qu'on rapporte chez des patients souffrant d'infection grave avec choc causé par des bactéries Gram négatifs. Cependant, la cortisone a un effet désastreux sur des lapins jeunes qui sans cortisone résisteraient bien à l'injection de ces endotoxines.

Spink et collaborateurs (53) ont montré que l'effet létal est supprimé si chez des souris ont fait suivre l'injection d'endotoxines par une seule injection de cortisone, une heure après. Ces expériences et les conclusions que l'on pourrait en tirer ne correspondent donc pas tout à fait aux observations alarmantes qui ont prévalu au début de l'ère cortisonique.

En outre, les observations cliniques de déclenchement ou d'aggravation d'infections par la cortisone sont restées relativement rares par rapport aux milliers de malades traités et, il s'agit dans beaucoup de cas, de traitements prolongés ou de traitement sans antibiotiques, ou encore de malades à résistance particulièrement mauvaise.

Il faut aussi considérer que les doses utilisées pour l'expérimentation biologique sont de cinq à cent fois supérieures à celles utilisées en clinique.

Or, l'affaiblissement de la résistance aux infections joue un rôle surtout lors de dosages élevés et il ressort de certaines observations cliniques que la cortisone donnée en petites quantités produit plutôt une augmentation et non une diminution de cette résistance (54).

D'après Dogliotti et Lenti (11), la propriété d'exalter les processus infectieux doit être placée sur un plan différent de celle de blocage des processus phlogistiques, exsudatifs et allergiques. Alors que les effets de la cortisone sur ces derniers sont prompts, facilement obtenus et constants, ses effets néfastes en cas d'infection se voient seulement dans des conditions particulières et avant tout quand on utilise de hautes doses. D'autres auteurs partagent cette manière de voir (Kilbourne et coll., Bozzo et coll.).

Quoique l'on connaisse assez bien le mécanisme d'action de la cortisone dans l'inflammation, ce mécanisme n'explique pas entièrement le rôle de cette hormone dans l'infection.

Dans les syndromes de Waterhouse-Friderichsen, caractérisés par une méningococcémie foudroyante et un état de choc grave, on trouve à l'autopsie des lésions étendues des surrénales; de nombreux auteurs ont obtenu au moyen de la cortisone d'excellents résultats dans cette maladie considérée jusqu'alors comme fatale (29, 43, 42, 46).

Si dans ce cas l'action spectaculaire de cette hormone peut être attribuée entièrement à la suppléance des surrénales détruites, il y a d'autres infections graves où la cortisone s'est révélée efficace, sans qu'on puisse démontrer une atteinte surrénalienne.

Dogliotti (11) souligne le fait que dans les infections s'établissent toujours des phénomènes d'hypersensibilité, probablement causés par les toxines et les produits libérés par la lyse des bactéries. Ces phénomènes sont responsables, pour une grande part, de la symptomatologie infectieuse, et particulièrement des troubles fonctionnels (fièvre, collapsus, troubles neuro-psychiques, etc) à limites peu distinctes de celles de la symptomatologie toxique proprement dite. Ce sont précisément ces phénomènes qui aggravent l'évolution et le pronostic de certaines maladies infectieuses, probablement en déterminant un état d'hyperréactivité. C'est surtout chez l'homme que ces processus prennent le plus de relief et conditionnent en bonne partie la durée et les caractéristiques d'une infection. Tous ces processus phlogistiques, exsudatifs, hyperergiques, locaux et généraux qui, en dehors d'une certaine limite - souvent dépassée - causent un dommage certain à l'organisme, semblent peu contribuer à la guérison. C'est précisément sur eux que le traitement à la cortisone a le plus d'action et ce à des dosages tels, que le risque de favoriser l'infection ou d'en réveiller d'autres, semble négligeable.

Il est prouvé que les hormones corticales n'inhibent ni ne stimulent la croissance de micro-organismes pathogènes (22, 23). Par contre, l'altération de la réaction inflammatoire provoquée par ces hormones, facilite la prolifération et la dissémination des bactéries en l'absence d'antibiotiques.

Il y a des avis divergents concernant l'action de la cortisone sur la production d'anticorps spécifiques. Kass et collaborateurs (33) ont trouvé que le délai d'apparition et le titre des anticorps étaient les mêmes chez des patients souffrant de pneumonie, qu'ils aient ou non reçu de la cortisone. Dans certaines conditions expérimentales, la production des anticorps peut être diminuée (5, 19).

Par contre, Mirick (38b) a montré que ni la cortisone ni l'ACTH n'ont d'action inhibitrice sur la formation d'anticorps chez des sujets ayant été vaccinés avec un mélange de polysaccharides pneumococciques. On pourrait expliquer ces contradictions par une action différente de la cortisone selon les espèces animales, les dosages et les antigènes utilisés.

Rosenbaum et Obrinski (48) ont montré que la cortisone mélangée à la toxine diphtérique, ou administrée à l'animal à qui cette toxine a été injectée, n'augmente ni ne diminue la résistance de l'animal et que la mortalité reste la même que celle des animaux témoins. Il n'y a en tout cas pas de preuve que chez un homme en bon état de nutrition recevant des antibiotiques en cas d'infection grave, la cortisone puisse avoir une influence sur la formation des anticorps (31).

Les observations cliniques, constatant l'effet favorable de la cortisone dans des maladies infectieuses, se multiplient sans cesse. A mesure que l'emploi de ce médicament se répand, il apparaît que le risque pro-infectieux est négligeable chez un malade sous surveillance stricte, dont la cure cortisonique est de durée limitée et qui reçoit des antibiotiques simultanément.

Des cas, dans lesquels le bénéfice de l'hormonothérapie jointe aux antibiotiques semble certain, ont été rapportés dans ces états infectieux suivants : la fièvre typhoïde (15, 51, 63), la septicémie à pneumocoques (26, 33), la leptospirose (citée dans 52), la maladie de Bang (26, 52), la trichinose (36, 34), la diphthérie toxique (52), les pneumonies toxiques (33, 52), la mononucléose infectieuse (32, 40), les staphylococcies disséminées (4, 40), la septicémie et la méningite à méningocoques (30, 31, 42, 43, 44, 46, 50), la broncho-pneumonie grippale grave (40), le scrub typhus (62), la fièvre pourprée (fièvre des Montagnes Rocheuses (64)).

Dans toutes ces maladies, on observe une amélioration clinique étonnante, la fièvre tombe rapidement, l'état toxique disparaît, l'appétit reprend; on a l'impression que l'organisme acquiert une vigueur nouvelle pour lutter contre la maladie et que les antibiotiques retrouvent leur efficacité.

Mozer (40) est d'avis que "la cortisone a son indication d'urgence dans toute infection grave, maligne où la résistance du malade menace de fléchir, qu'il s'agisse d'une méningococcémie, d'un érysipèle, d'une fièvre éruptive de caractère malin".

Malgré la réticence de certains (61b), l'emploi de la cortisone dans l'hépatite à virus est prôné par de nombreux auteurs, d'autant plus que cette affection est réfractaire aux antibiotiques (9, 26, 27, 34, 41, 52).

Mozer (40) signale l'utilité de la cortisone dans les encéphalites postourliennes, postmorbilleuses ou postvaccinales. D'après Kinsell (31), il apparaît qu'une hormonothérapie adéquate peut préserver les testicules dans l'orchite ourlienne sans produire d'effets indésirables.

La pharyngite streptococcique (25), le paludisme (65), la vaccine et l'herpès simplex (17b) ne sont pas influencés par la cortisonothérapie et des effets nocifs ont été observés dans la poliomyélite (41).

Dans la brucellose et la tuberculose, la cortisone agit sur la phase productive en ralentissant la formation du tissu de granulation et l'activité des macrophages. Cette action peut favoriser la dissémination de l'agent infectieux. Par ailleurs, il semble que la faible réaction aux antibiotiques de ces affections soit due au fait que les micro-organismes se retranchent dans le granulome où ils sont hors d'atteinte des antibiotiques. Une lyse ou une inhibition de la formation du granulome expliquerait l'aggravation de la brucellose chez l'animal non traité aux antibiotiques après administration de cortisone (1), et l'action favorable observée chez l'homme avec un traitement combiné aux antibiotiques (38, 14, 53, 1). Les germes débutsés de leur retraite deviendraient plus vulnérables à ces derniers (40).

Dans la phase chronique de la brucellose, cependant, la cortisone ne semble pas avoir d'influence sur l'évolution de l'affection.

En ce qui concerne le traitement de la tuberculose par la

cortisone, la synthèse de la littérature aussi vaste que variée, qui a été publiée pendant ces dernières années, mériterait qu'on y consacrat au moins un volume et dépasse largement le cadre de ce travail. Nous nous permettons donc de renvoyer le lecteur à la bibliographie très complète de la thèse de Zumstein et celle de l'exposé de Mozer (66, 40). Qu'il nous suffise de mentionner que la cortisone constitue dans certains cas un adjuvant précieux au traitement antibiotique et qu'elle peut avoir une action salvatrice dans des cas désespérés. Quoi qu'il en soit, l'opinion qui a prévalu jusqu'à ces dernières années, que l'administration de la cortisone est formellement contre-indiquée dans tout état tuberculeux, n'est plus de mise actuellement.

Brissaud a traité des cas de granulies, de méningite et même des primo-infections tuberculeuses chez de tout petits enfants par les antibiotiques et la cortisone.

Dans la majorité des cas, l'effet fut spectaculaire, la fièvre tomba rapidement et les enfants sortirent de leur coma (7b).

La cortisone semble avoir une action d'autant plus intense que les tissus sont plus jeunes (54). Cette action est maximale sur le mésenchyme jeune et encore peu différencié. Il semble que ce fait mérite de retenir notre attention, particulièrement quand il faut traiter des nourrissons. Il s'agit, en effet, de savoir si les réactions du nourrisson à la cortisone sont différentes de celles qu'on observe chez l'adulte en cas d'infection grave. L'expérience de Thomas (55) sur des lapins jeunes et adultes, que nous avons rapportée plus haut, semble l'indiquer. Cependant, là de nouveau, l'expérimentation biologique et les observations cliniques donnent des résultats différents. Quoi qu'il en soit, il semble bien d'après les cas dont nous avons pris connaissance, que la cortisonothérapie en cas d'infection grave chez le nourrisson se justifie au même titre que chez l'adulte.

Les publications concernant l'emploi de la cortisone dans les infections graves chez les nourrissons et les jeunes enfants sont assez rares.

Jahn et coll. (31) ont publié une étude sur 83 cas d'infection grave parmi lesquels nous relevons ceux qui se rapportent aux nourrissons.

Trois nourrissons, âgés de 10 à 24 mois, ont été traités avec succès pour méningite à méningocoques. Deux d'entre eux étaient dans un état désespéré; cependant leur guérison n'a pu être attribuée avec certitude à la cortisone. Dans le troisième cas, l'utilité de la cortisone fut certaine.

La même constatation a été faite pour deux cas de méningite à bacilles de Pfeiffer. Dans un autre cas de la même maladie dont l'évolution fut favorable, la part exacte de la cortisone dans la participation à la guérison n'a pu être établie.

Deux nourrissons de 8 et 13 mois, entrant en clinique avec le diagnostic de méningococcémie, en état de choc grave, n'ont pu être sauvés. Chez l'un, on a observé un début de rémission, proba-

blement due à l'hormonothérapie; il mourut cependant d'insuffisance surrénalienne algue une semaine après cessation de la cortisonothérapie. La cortisone n'avait dans ce cas pas été remplacée par l'ACTH pendant les derniers jours et, selon les auteurs, il est fort probable que ce soit là la cause de l'échec. Leur traitement "standard" prévoit en effet, l'administration de doses décroissantes de cortisone pendant les derniers jours du traitement et leur remplacement progressif par des doses décroissantes d'ACTH.

Chez un nourrisson de 21 mois, avec bronchiolite et broncho-pneumonie, on a observé une guérison prompte sans qu'on puisse l'attribuer avec certitude à l'action de la cortisone. Un deuxième nourrisson de 12 mois, arrivant en clinique dans un état critique avec le même diagnostic, mourut après 10 jours de traitement. Dans ce dernier cas, on avait constaté une amélioration clinique passagère certainement due à la cortisone.

Sur 10 cas traités, on constate donc 3 décès. Dans 4 cas, le rôle joué par la cortisone dans la lutte de l'organisme contre la maladie est certain; ce rôle est probable dans un cas, indéfini dans 4 cas et nul dans un cas.

Dans la presque totalité des cas, l'amélioration clinique et la chute de la température furent rapides et d'autant plus spectaculaires que l'état de ces petits patients était extrêmement grave. Les médecins traitants considéraient en effet, qu'il y avait peu de chances de sauver ces malades par le traitement antibiotique classique.

Voici trois observations personnelles que nous devons à l'amabilité du Dr R. Martin-du-Pan.

Cas I

C.E., âgée de 3 mois, sans antécédents particuliers. A part une grosse hernie ombilicale qui ne semblait pas l'incommoder, elle souffrait d'un léger rhume une quinzaine de jours avant son entrée en clinique. Cependant, le 21 avril 1952, soit le jour précédant son arrivée, elle refusa son biberon du soir et gémit toute la nuit. Comme le matin elle semblait très fatiguée, aux dires des parents, et continuant à ne pas vouloir manger, ils appelèrent le médecin qui l'envoya d'urgence en clinique avec le diagnostic de méningite.

A son arrivée, cette enfant fit une impression extrêmement mauvaise; son teint était gris, elle poussait de petits cris stridents, mais ne réagissait plus du tout à son entourage ni même à la piqure. Sa respiration était superficielle, son pouls filant, ses membres contractés étaient agités par moments de convulsions cloniques. En revanche, sa nuque n'était pas raide, elle n'avait pas une position en opisthotonos et ne présentait ni le signe de Kernig ni même celui de Brudzinski. Les réflexes ne paraissaient pas exagérés mais ses pupilles en fort myosis ne réagissaient pas à la lumière. La fontanelle était peu bombée, la température rectale n'était que de 37,8°.

A la ponction lombaire pratiquée peu après son arrivée, on récolta un liquide trouble qui sortit sous pression. L'examen de ce liquide révéla la présence d'une multitude de pneumocoques et seulement 140 leucocytes par mm³. L'albuminorachie était de 1 g. La formule sanguine n'indiquait que 4.500 leucocytes dont 32 % de polynucléaires non segmentés, 21 % de polynucléaires segmentés, 5 % de monocytes et 42 % de lymphocytes.

L'enfant était incapable de consommer quoique ce fût. Avant même de connaître l'agent infectieux, on décida de la traiter par injection de pénicilline à raison de 150.000 unités par jour et par de la chloromycétine administrée en suppositoires de 125 mg. à raison de 3 suppositoires par jour.

L'examen de la résistance du pneumocoque trouvé dans le liquide céphalo-rachidien justifia par la suite l'emploi immédiat de ces deux antibiotiques, puisque ce pneumocoque se révéla sensible en tout premier lieu à la chloromycétine et en second lieu à la pénicilline.

Cependant, devant l'état très alarmant de ce nourrisson de 3 mois, atteint de méningite à pneumocoques dont l'état s'était aggravé en 12 heures et dont la formule sanguine semblait démontrer un manque de résistance, on a cherché le moyen de gagner du temps pour permettre à l'organisme de tirer parti des antibiotiques.

On lui fit donc une injection de 50 mg. de cortisone dans l'espoir d'une part de stimuler cette petite malade et, d'autre part, de diminuer sa réaction aux toxines microbiennes.

Le soir, contrairement aux pronostics les moins pessimistes, la fillette vivait toujours, mais son état restait angoissant.

Le lendemain matin, la température était normale, l'enfant était moins grise, mais toujours dans le coma et incapable d'avaler quoi que ce fût; elle continuait à convulser. On ajouta du chloral aux médicaments.

Le surlendemain, son état continuait à s'améliorer. Bien que toujours très spastique, elle avait meilleure apparence, le teint plus rose; son pouls était bien frappé; elle réagissait à son entourage en grognant lorsqu'on la touchait et elle commençait à boire l'Elonac qu'on lui présentait. Cependant, ses pupilles étaient toujours en fort myosis et ne réagissaient pas à la lumière. La température se maintenait à 37,5°, et le poids, au lieu de diminuer, augmentait, sans doute à cause de l'effet de la cortisone sur la rétention d'eau. Mais fait particulièrement intéressant à signaler, le nombre des leucocytes passait de 4.500 à 13.000 le 22 avril, indiquant que l'enfant luttait bien contre son infection.

Une ponction lombaire pratiquée ce jour, donna un liquide sanguinolent dont la culture resta négative. Par la suite, l'état de l'enfant s'améliora de plus en plus. On cessa la cortisone le 25, après l'avoir administrée à raison de 50 mg. le premier

jour, deux fois 50 mg. le second, puis deux fois 25 mg., deux fois 10 et une fois 10 mg.

La chloromycétine fut administrée par voie buccale au lieu de par voie rectale, puis elle fut remplacée par les sulfamidés pour éviter la diarrhée.

Le 29 avril, soit une semaine après son entrée à l'hôpital, l'enfant allait bien, elle souriait, elle avait pris 180 g. Elle avait bon appétit et était afebrile. Mais elle était encore un peu raide et une ponction sous-occipitale ramena un liquide encore un peu hypertendu contenant 180 éléments par mmc. et une albuminorachie de 0,40 cg.

Comme l'hémoglobine était toujours basse, aux environs de 60 %, et que l'enfant perdait du poids, on décida de lui faire une transfusion de sang de placenta, espérant aussi accélérer le processus de guérison. Peu de temps après l'injection de 50 cc., non seulement le taux de l'hémoglobine et le nombre d'érythrocytes montèrent, mais le nombre des éléments dans le liquide céphalo-rachidien passa de 180 à 15 et l'albumine de 0.40 à 0.20. L'enfant grossit régulièrement et sortit guérie de la clinique.

Nous avons décrit ce cas dans tous ses détails, car il date de janvier 1952. A cette époque, la cortisone n'aurait certainement pas été administrée, si l'état de l'enfant n'eût été jugé sans espoir.

On craignait, à juste titre, en voyant cette enfant dans un état si toxique, qu'elle ne meure avant que les antibiotiques aient le temps d'agir. On sait, en effet, qu'à cet âge l'immunité passive a presque complètement disparu et que l'immunité acquise est encore très faible. On a donc cherché à gagner du temps grâce à la cortisone en espérant qu'elle permettrait à l'organisme très affaibli d'utiliser avec profit les antibiotiques. La suite des événements n'a pas déçu cet espoir.

Enfin, il ne semble pas que la cortisone ait bloqué le pouvoir de défense de l'organisme puisque le nombre de leucocytes a passé de 4.500 à 12.000 en deux jours.

Cas II

B.W., âgé de 4 mois, présente un début d'infection qui se manifeste par une température à 39,5° le matin. L'enfant se nourrit mal et vomit à plusieurs reprises. Le soir, la température est de 40,5° malgré cinq (*sic*) suppositoires de Cibalgine administrés par la mère en 24 heures. Le lendemain matin, la température est de 39,7°. L'enfant est pâle mais réagit encore bien; il vomit tous ses repas. Son état s'aggravant progressivement, on fait appel au médecin qui se trouve en présence d'un enfant pâle, au teint gris, les yeux grands ouverts et les orbites enfoncées. Il gémit dès qu'on veut l'examiner. La fontanelle est légèrement déprimée, mais la peau a encore un bon turgor.

L'examen des divers systèmes ne révèle rien de particulier si ce n'est un léger érythème du pharynx et un tympan un peu congestionné; la langue est plutôt sèche, un peu chargée; le pouls est rapide et faible; la respiration est régulière, rapide et superficielle. L'enfant entre en clinique à 20 h. 30. Devant un cas si alarmant, une thérapeutique très énergique est immédiatement instituée, consistant en l'administration de 400.000 unités de pénicilline; 125 mg de chloromycétine; 1/2 cc. de camphre; 1 suppositoire de Stellacyl B et 125 mg. de cortisone.

A 12 h. 30, la température est de 38,3°; à 21 h. 15, l'enfant reçoit 30 g. de Quinton par voie buccale qu'il prend avec peine; une heure après, il accepte beaucoup mieux 30 g. de glucose et Quinton et, jusqu'au matin, on lui donne toutes les heures et demie 30 g. de glucose. Pendant la nuit, l'enfant commence à réagir à son entourage. Le lendemain, la température est descendue à 37,8°. L'enfant accepte 50 g. d'Alfalac partiellement écrémé à 5 %. On lui administre 125 mg. de chloromycétine et 500.000 unités de pénicilline-procaïne. Il est devenu plus calme et respire régulièrement; son teint est beaucoup plus rose que la veille. Il réagit à son entourage, mais semble somnolent et fatigué; sa langue est encore sèche. On lui donne encore 125 mg. de cortisone dans 50 g. d'Alfalac à 50 % avec adjonction d'Elonac à 3 % plus 1/2 suppositoire de chloromycétine (125 mg.) et 1/2 cc. de camphre. A 14 h. et à 17 h., il prend très bien son biberon (100 g.). La température est descendue encore à 36,8°. L'enfant est maintenant très réveillé; il est souriant, joue avec ses mains et réagit très bien à son entourage. On lui donne encore 125 mg. de chloromycétine.

Le surlendemain de son entrée en clinique, après une nuit très calme, l'enfant montre un teint rose; il réagit bien à son entourage et sourit. La congestion du tympan et l'érythème du pharynx ont disparu. On lui administre encore 125 mg. de chloromycétine et 12 mg. de cortisone. La suite de l'évolution est favorable et l'enfant quitte la clinique en bonne santé.

Il s'agit donc d'un nourrisson de 4 mois, souffrant d'un état septique aigu, arrivant en clinique à l'état subcomateux et dont la formule sanguine a montré par la suite qu'il se défendait mal contre l'infection (7.400 de leucocytes). Il reçoit de la cortisone pour le désintoxiquer et laisser aux antibiotiques le temps d'agir. Grâce à l'action conjuguée de ces médicaments, son état s'améliore spectaculairement du jour au lendemain.

Cas III

P.C., âgé de 22 mois, sans antécédents particuliers. Un matin, il présente une respiration rapide et saccadée et commence à tousser; la température est normale. On lui administre 300 mg. d'érythromycine.

Le lendemain, son état est stationnaire, son appétit satisfaisant et sa température est à 37,5°

Le surlendemain matin, l'enfant n'a pas de fièvre, mais il

tousse toujours. Pendant l'après-midi cependant, son état s'aggrave; il devient dyspnéique et très agité, sa température monte à 38,5°. Il est transféré en clinique.

A son arrivée, l'enfant est très dyspnéique. On lui administre 300 mg. d'érythromycine et 1/2 ampoule d'huile camphrée.

Le lendemain, donc 3 jours après le début de l'affection, on se trouve en présence d'un enfant apathique et pâle. A l'examen pulmonaire, on constate une propagation exagérée des bruits et une matité totale à droite. La radiographie confirme par la suite le diagnostic de pneumonie franche. La leucocytose est de 22.400 ce qui indique une bonne défense. La température, à 35,4° le matin, est montée à 39° le soir.

Au cinquième jour, l'état s'aggrave encore; l'enfant a très mauvaise mine, son teint et ses lèvres décolorés. Il est tantôt agité, tantôt apathique. La température qui est de 39° le matin, monte jusqu'à 40° dans l'après-midi malgré l'administration de Largactil et de combiotic. Tout en soutenant le cœur par du solucamphre, on essaie de stimuler l'enfant par des bains et des enveloppements sinapisés.

Au sixième jour, l'état de l'enfant est alarmant; son teint est blême, sa respiration pénible et par moments sifflante. On arrête alors le traitement au Largactil et on administre 50 mg. de cortisone et du solucamphre.

Le combiotic est remplacé par de la pénicilline (500.000 unités) et de la streptomycine (1/4 de g.).

Le lendemain, on constate une amélioration étonnante. Après une bonne nuit de sommeil, le petit patient est plus vif, il prend contact avec son entourage, ébauche un rare sourire et proteste même quand on le dérange. Son teint est plus rose; la température est tombée à 38,5° et descend à 37,9°. On continue donc le même traitement ainsi que le lendemain, tandis que l'état du nourrisson s'améliore.

Huit jours après le début de l'affection et trois jours après le début du traitement hormonal, l'état du petit patient n'inspire plus guère d'inquiétude. On ramène la cortisone à 12,5 mg. et on supprime la streptomycine tout en lui administrant encore un peu de camphre. La formule sanguine montre 11.000 leucocytes.

La suite de l'évolution a été favorable et sans particularités.

Il s'agit donc d'un nourrisson de 10 mois, souffrant de pneumonie franche. La pneumonie franche étant très rare chez le nourrisson (9b), le diagnostic n'a pas été fait immédiatement et on a pensé à une broncho-pneumonie qui est généralement à staphylocoques. L'enfant est donc traité par l'érythromycine sans qu'on obtienne l'amélioration attendue.

Alors que la maladie évoluait depuis 4 jours, on essaie le combiotic (streptomycine plus pénicilline) qui se révèle également

inefficace. L'enfant était dans un état extrêmement grave et fut sauvé in extremis par la cortisone qui permit de gagner du temps et d'utiliser l'antibiotique le plus efficace dans ce cas, soit la pénicilline.

Ces trois cas ont en commun la gravité de l'affection, la faible résistance de l'organisme des jeunes nourrissons, la nécessité dans laquelle on se trouvait de gagner du temps jusqu'à ce que l'action des antibiotiques puisse se manifester. L'action de la cortisone fut aussi utile que rapide et permit la guérison de ces trois nourrissons qui avaient peu de chances d'être sauvés par les traitements classiques.

Il ressort de toutes ces observations que la cortisone peut avoir une action spectaculaire sur des patients montrant des symptômes toxiques graves; on observe une défervescence avec chute de la température, amélioration notable de l'état général et de l'appétit. Elle permet au patient de surmonter une phase critique - qui pourrait lui être fatale - jusqu'à mobilisation de ses défenses naturelles ou jusqu'à ce que les antibiotiques aient le temps d'agir de façon efficace.

Cependant, chez les patients où les symptômes sont moins alarmants, le résultat est moins probant (39), et les complications d'une maladie infectieuse peuvent être dangereusement masquées. Il est donc indiqué de limiter les doses et la durée du traitement au strict nécessaire et lors d'une thérapeutique d'une plus longue durée, de limiter les doses progressivement ou de remplacer la cortisone par des doses décroissantes d'ACTH pendant les derniers jours.

En effet, une administration prolongée de cortisone exogène déprime la production des hormones corticales et provoque une atrophie de la cortico-surrénale, de sorte que celle-ci devient incapable de répondre à une stimulation par l'ACTH (49). Par contre-coup l'antéhypophyse est inhibée. L'ACTH exogène provoque à la longue une hypertrophie de la cortico-surrénale avec une augmentation de la production d'hormones corticales. Le taux élevé de ces hormones à leur tour ont une action inhibitrice sur l'antéhypophyse avec diminution de la sécrétion d'ACTH (8).

Dans ces conditions, les divers "stress" n'arrivent plus à augmenter la production d'ACTH par l'hypophyse qui dans des conditions normales aurait provoqué une augmentation des hormones corticales (39). Il est important de se rendre compte de ce mécanisme, puisqu'une cessation brusque de la corticothérapie pendant un "stress" peut provoquer un choc et même la mort brusque du patient (35, 49).

La cessation brusque du traitement en cas d'infection ou de complication chirurgicale intercurrente peut mener à la catastrophe. Il faut même dans certains cas augmenter les doses pour permettre au malade de doubler le cap. Il ne saurait être question d'administrer de la cortisone ou de l'ACTH à des patients qui ne sont

pas sous surveillance médicale stricte.

Enfin, le traitement antibiotique associé est indispensable en cas d'infection, ce dernier restant toujours le traitement étiologique tandis que la cortisone ne doit être considérée que comme un appoint symptomatique; de plus, il faut continuer l'administration d'antibiotiques au moins pendant quelques jours après la cessation de l'hormonothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abernathy R. et Spink W.W. The influence of cortisone and ACTH on brucellosis. Journ. Clin. Invest., 31, 947-957, Novembre 1952.
2. Antopol W., Quittner H., Gittler R., Dordick J. et Saphra J. The occurrence of spontaneous infections after the administration of cortisone and ACTH. Bull. New York Acad. Med., 18, 540, août 1952.
3. Beck J.C., Brovne J.S., Johnson L.G., Kennedy B. et Mackenzie D.W. Canad. Med. Assoc. J., 62, 422, 1950.
4. Bertrand-Fontaine Th., Schneider J. et Lubetzki J. Action favorable de la cortisone dans deux cas de septicémie à staphylocoque. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 68, 1030-1041, 1952.
5. Bjørneboe M., Fischel E.E. et Stoerk H.C. The effect of cortisone and adrenocorticotrophic hormone on the concentration of circulating antibody. J. Exper. Med., 93, 37, 1951.
6. Boling L., Newkirk J., Baxter P., Margen S.M., Kinsen L. W. J. Clin. Endocr., 11, 799, 1951.
7. Boling L., Newkirk J., Baxter P., Partridge J., Margen S.M. et Kinsen L. J. Clin. Endocr. and metab., 12, 184-190, 1952.
- 7b. Brissaud H.E. Journées pédiatriques 1956. Hôp. des Enf. mal., Paris (sous presse).
8. Bush I. et Sandberg A. Adrenocortical hormones in human plasma. J. Biol. Chem., 205, 783-793, 1953.
9. Cattan, Sem. des Hôp. Paris, 2, 1954.
- 9b. Debré et Lelong. Pédiatrie. Ed. Flammarion, Paris, 1952.
10. Denny F.W. et Thomas L. Persistence of group A streptococci in the tissues of rabbits after infection. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 88, 260-263, 1955.

11. Dogliotti G.C. et Lenti G. Fenomeni allergici e trattamento cortisonico nelle malattie infettive. Minerva Medica, 45, 1451, 1454, décembre 1954.
12. Dougherty T.F. et White A. Influence of hormones on lymphoid tissue structure and function. The role of the pituitary adrenotrophic hormone in regulation on lymphocytes and other cellular elements of the blood. Endocrinology, 35, 1, 1944.
13. Dubois-Ferrière H. Praxis, 39, 974, 1950.
14. Durand P. et Renoux G. Traitement de la brucellose par l'association de cortisone et d'antibiotiques. Sem. Hôp. Paris, 52-53, 2560-2561, 1953.
15. Durand P. et Renoux G. Traitement de la fièvre typhoïde par la cortisone associée aux antibiotiques. Sem. Hôp. Paris, 52-53, 2555-2559, 1953.
16. Ebert R.H. et Barclay W.R. Changes in connective tissue reaction induced by cortisone. Ann. Int. Med., 37, 506, 1952.
17. Fanconi G. et Rossi E. Les maladies du collagène dans les infections. Giorn. Mal. Infett. e Paras. Fascicolo straordinario, 56, mai 1956.
- 17b. Franceschetti A. Jadassohn W. et coll. Sur quelques résultats négatifs observés au cours d'expériences avec la cortisone. J. Suisse Méd., 38, 924, 1951.
18. Finland M., Kass E.H. et Ingbar S.H. First clinical ACTH conference, p. 297; Mote éd. Philadelphie, 1950.
19. Fischel E.E., Vaughan J.H. et Photopoulos C. Inhibition of rapid production of antibody by cortisone. Study of secondary response. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 81, 344, 1952.
20. Fred L., Levin M.H., Rivo J.B. et Barret T.F. Journ. Amer. Med. Ass., 147, 242, 1951.
21. Freeman S., Ferthing J., Wary C.C. et Smith L.C. First clinical ACTH conference, p. 509; Mote éd. Philadelphie, 1950.
22. Germuth F.G., Ottinger B. et Oyama J. The influence of cortisone on the evolution of acute infection and the development of immunity. Bull. John Hopkins' Hosp., 91, 22-48, juillet 1952.
23. Glaser R.J., Berry J.W., Loeb L.H. et Wood B. The effect of cortisone in streptococcal lymphadenitis and pneumonia. Journ. Lab. and Clin. Med., 38, 363-373, 1951.

24. Graciansky de, P. et Grupper Ch. Cortisone et syphilis. Résultats et commentaires de la corticothérapie dans 90 cas de syphilis. Sem. Hôp. Paris, 31, 2141-2161, 20 juin 1955.
25. Hahn E., Houser H., Rammelkamp C., Denny F. et Wannamaker L. Effect of cortisone on acute streptococcal infections and poststreptococcal complications. J. Clin. Investigation, 30, 274-281, 1951.
26. Heilmeyer L. Cortisone et ACTH dans les maladies infectieuses. Médecine et Hygiène, 12, 115, 1954.
27. Heilmeyer L. Klinische Beobachtungen zur Infektbeeinflussung durch ACTH und Kortison bei Streptokokken Krankheiten, Typhus abdominalis, Tuberkulose und Hepatitis Epidemica. Münch. Med. Wchschr., 96, 460-466, 1954 et 96, 521-526, 1954.
28. Hensch, Kendall, Slocumb et Polley. Effects of hormone of adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis; preliminary report. Ann. Rheumat. Dis., 8, 97, 1949.
29. Hodes H.L., Moloshok R.E. et Markowitz M. Fulminating meningococcemia treated with cortisone. Pediatrics, 10, 138-149, août 1952.
30. Hugentobler F. et Hoigné R. Schweiz. Med. Wchschr., 84, 416, 1954.
31. Jahn et coll. Management of overwhelmingly severe infections. Journ. of Ped., 44, 640-657, janvier-juin 1954.
32. Janbon M. et Bertrand L. Guérison accélérée par la cortisone d'une mononucléose infectieuse avec ictère. Presse médicale, 60, 1542, 1952.
33. Kass E.H., Ingbar S.H. et Finland M. Effect of adrenocorticotrophic hormone in pneumonia : Clinical, bacteriological and serological studies. Ann. Int. Med., 33, 1081, 1950.
34. Kass E.H., Lundgren M.M. et Finland M. J. Exp. Med., 99, 89, 1954.
35. Lewis L., Robinson R., Yee J., Hacker L. et Eisen G. Fatal adrenal cortical insufficiency precipitated by surgery during prolonged continuous cortisone treatment. Ann. Int. Med., 39, 116-126, 1953.
36. Luongo M., Reid D. et Weiss W. The effect of ACTH in trichinosis. New England J. Med., 245, 757-760, 1951.
37. Mach R.S. Indications, contre-indications et dangers des traitements à l'ACTH et à la cortisone. Schweiz. Med.

Wchschr., 81, 155-161, 1951.

38. Magill G.B., Killough J.H. et Said S.I. Cortisone and combined antibiotic therapy in brucellosis melitensis. Am. J. Med., 16, 810-817, 1954.
- 38b. Mirick G.S. The effect of ACTH and cortisone on antibiotics in human beings. Bull. John Hopkins' Hospital, 88, 332, 1951.
39. Montgomery M.M., Benedek T.G., Poske R.M. Relations of ACTH and cortisone to infection. Med. Clin. N. Amer., 1, 81-94, janvier 1955.
40. Mozer J.J. Cortisone et maladies infectieuses. VIe Journée d'exposés thérapeutiques et cliniques. 37-63, 27 octobre 1955.
41. Neefe J. Am. J. Med., 16, 710, 1954.
42. Nelson J. et Goldstein N. Nature of Waterhouse-Friderichsen syndrome (Report of case with successful treatment with cortisone). Journ. Amer. Med. Ass., 146, 1193-1197, 28 juillet 1951.
43. Newman L.R. Waterhouse-Friderichsen syndrome (Report of cure effected with cortisone). Journ. Amer. Med. Ass. 146, 1229-1230, 1951.
44. Pulver W. Schweiz. Med. Wchschr., 84, 89, 1954.
45. Rebuck J.W., Smith R.W.Jr. et Margulis R.R. The modification of leucocytic function in human beings by ACTH, Gastro-enterology, 19, 644, 1951.
46. Rechenberg v., H.K. Therapie der perakuten Meningokokkensepsis (Syndrom von Waterhouse-Friderichsen). Helvet. Med. Acta. 20, 381-387, novembre 1953.
47. Reveno W.S., Rosenbaum H. et Buel J.H. Short-term use of corticotropin as adjunctive therapy. J. Amer. Med. Ass. 149, 1308-1309, 1952.
48. Rosenbaum P. et Obrinski W. Effect of cortisone on diphtheria intoxication and the shock test in guinea pigs. Proc. Coc. Exper. Biol. Med., 83, 502-506, 1953.
49. Salassa M., Bennett W., Keating F. et Sprague R. Postoperative adrenal cortical insufficiency. J. A. M. A., 152, 1509-1515, 1953.
50. Sauerbrei H.V. Dtsche. Med. Wchschr., 79, 785, 1954.
51. Smadel J.E., Ley H.L.Jr. et Diercks F.H. Treatment of typhoid fever. Combined therapy with cortisone and chloramphenicol. Am. Int. Med., 34, 1, 1951.

52. Spengler M., Labhart A. et Wegmann T. Die Wirkung von Cortisone und ACTH auf Infektionskrankheiten. Praxis, 44, 854, 1955.
53. Spink W.W. et Hall W.H. Influence of cortisone and adrenocorticotrophic hormone on brucellosis; adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in acute and chronic human brucellosis. J. Clin. Invest., 31, 958-968, 1952.
54. Studer A. Ztschr. für ges. exper. Med., 121, 287, 1953.
55. Thomas L. Cortisone, ACTH and infection. Bull. N.Y. Acad. Med., 31, 487, juillet 1955.
56. Thomas L. Infectious diseases; effects of cortisone and adrenocorticotrophic hormone on infection. Ann. Rev. Med., 3, 1-24, 1952.
57. Thomas L. Physiological disturbances produced by endotoxins. Ann. Rev. Physiol., 16, 467-490, 1954.
58. Thorn G.W., Merrill G.P., Smith S., Roche M. et Frawley T.F., Arch. Int. Med., 86, 319, 1950.
59. Thorn G.W., Forsham P.H., Frawley T.F., Hill S.R., Roch M., Staehelin D. et Wilson L. New Engl. J. Med., 242, 783-827-865, 1950.
60. Toolan H.W. Growth of human tumors in cortisone-treated laboratory animals, the possibility of obtaining permanently transplantable human tumors. Cancer Res., 13, 389-394, 1953.
61. Weissenfeld F. Ueber die Behandlung der generalisierten Peritonitis mit ACTH und einem Antibiotikum. Med. Klin., 48, 1861-1862, 1953.
- 61b. Wildhirt E. Bemerkungen zur Cortisontherapie der Hepatitis. Med. Klin., 50, 713-714, 1955.
62. Wisseman C., Paterson P., Smadel J., Diercks F. et Ley H. Studies on cortisone and antibiotics for prompt therapeutic control of typhoid fever and scrub typhus. J. Clin. Investigation, 33, 264-275, 1954.
63. Woodworth T.E., Hall H.E., Dias-Rivera R., Hightower J.A., Martinez E. et Parker R.T. Treatment of typhoid fever. Control of clinical manifestations with cortisone. Ann. Int. Med., 34, 10, 1951.
64. Workman J., Hightower J., Borges F., Furman J. et Parker R. Cortisone as an adjunct to chloramphenicol in the treatment of Rocky Mountain spotted fever. New Engl. J. Med., 248, 962-966, 1952.

65. Wurl O., Gillespie J. et Biesel W. Treatment of malaria with cortisone. U.S. Armed Forces J.J., 3, 1347-1352, 1952.
66. Zumstein P. Tuberculose pulmonaire, ACTH et cortisone. Thèse, Genève, 1954.
-

